



**University of
Zurich^{UZH}**

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2017

Risiko / Benefit-Betrachtung der SGLT-2 Inhibitoren

Brown, Lisa ; Kullak-Ublick, G A

Abstract: Diabetes ist weltweit ein gravierendes gesundheitliches Problem mit Einfluss auf mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen. Die medikamentöse Behandlung ist oft durch Nebenwirkungen wie Hypoglykämie, gastrointestinale Beschwerden oder Gewichtszunahme eingeschränkt. Ebenso kann mit den etablierten Medikamenten nicht immer der HbA1c-Zielwert erreicht werden. Neue Substanzen mit günstigem Nebenwirkungsprofil und einem positiven Einfluss auf kardiovaskuläre Risikofaktoren sind somit wünschenswert. Le diabète est un problème de santé grave dans le monde entier affectant les maladies micro- et macrovasculaires. Le traitement médicamenteux est souvent limité par les effets secondaires tels que l'hypoglycémie, les troubles gastro-intestinaux ou un gain de poids. De même, le but de l'HbA1c ne peut pas toujours être obtenu avec les médicaments existants. De nouvelles substances ayant un profil d'effets secondaires favorable et un impact positif sur les facteurs de risque cardiovasculaires sont donc souhaitables.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-136115>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Brown, Lisa; Kullak-Ublick, G A (2017). Risiko / Benefit-Betrachtung der SGLT-2 Inhibitoren. *info@herz+gefäss*, (1):17-19.

Alternative zu anderen oralen Antidiabetika

Risiko / Benefit-Betrachtung der SGLT-2 Inhibitoren

Diabetes ist weltweit ein gravierendes gesundheitliches Problem mit Einfluss auf mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen. Die medikamentöse Behandlung ist oft durch Nebenwirkungen wie Hypoglykämie, gastrointestinale Beschwerden oder Gewichtszunahme eingeschränkt. Ebenso kann mit den etablierten Medikamenten nicht immer der HbA_{1c} -Zielwert erreicht werden. Neue Substanzen mit günstigem Nebenwirkungsprofil und einem positiven Einfluss auf kardiovaskuläre Risikofaktoren sind somit wünschenswert.



Le diabète est un problème de santé grave dans le monde entier affectant les maladies micro- et macrovasculaires. Le traitement médicamenteux est souvent limité par les effets secondaires tels que l'hypoglycémie, les troubles gastro-intestinaux ou un gain de poids. De même, le but de l' HbA_{1c} ne peut pas toujours être obtenu avec les médicaments existants. De nouvelles substances ayant un profil d'effets secondaires favorable et un impact positif sur les facteurs de risque cardiovasculaires sont donc souhaitables.

Renale Glucosehomöostase

Die Nieren sind an der Glucosehomöostase in vielerlei Hinsicht beteiligt. Sie beeinflussen die Gluconeogenese, die Glucoseverwertung sowie die Glucoserückresorption. Normalerweise wird die in den Primärharn filtrierte Glucose vollständig rückresorbiert. Hierbei wird der Transport durch die Familie der SGLT (sodium dependent glucose co-transporter)-Proteine vermittelt. Es handelt sich um Carrier-Proteine welche gleichzeitig Natrium und Glucose resorbieren. Der Natrium-Gradient welcher mithilfe der Natrium-Kalium-ATPase aufrechterhalten wird stellt hierfür die treibende Kraft dar. An der Basolateralmembran erfolgt dann der Efflux ins Blut durch GLUT (Glucose-Transporter) 1 und 2. Es lassen sich zwei uns bekannte Untergruppen mit SGLT-1 und SGLT-2 unterscheiden (wobei 6 SGLT-Gene identifiziert wurden). SGLT-2 befindet sich im proximalen Tubulus und mediert dort den grössten Anteil der Glucoseresorption. SGLT-1 liegt weiter distal im proximalen Tubulus und resorbiert die restliche dort anflutende Glucose. Auch extrarenal sind diese Transportproteine zu finden: SGLT-2 in Gehirn und Leber, SGLT-1 in Darm, Herz, und Erythrozyten. Entsprechend dieser Verteilung weisen SGLT-1-Proteine eine höhere Affinität zu Glucose und eine geringere Transportkapazität als die SGLT-2-Proteine auf (1). Bei steigenden Blutglucosewerten steigt auch die renale Filtration und Resorption von Glucose, wobei die Resorption einen sättigbaren Prozess darstellt. Bei Patienten mit Diabetes mellitus scheint die maximale Transportkapazität um ca. 20% höher zu sein als bei Gesunden. Die Ursache wird in einer erhöhten Expression von SGLT-2 bei Diabetikern vermutet. Dies führt zu einer zusätzlichen Verschlechterung der Hyperglykämie (1).



Dr. med. Lisa Brown
Zürich



Prof. Dr. med.
Gerd A. Kullak-Ublick
Zürich

SGLT-2-Inhibitoren

Es handelt sich um selektive Hemmstoffe des Natrium-Glucose-Cotransporters 2 (SGLT-2: Sodium Glucose Co-Transporter 2) im proximalen Tubulus. Dadurch wird die Reabsorption von Glucose vermindert und die Ausscheidung von Glucose im Urin erhöht. Dadurch werden ebenfalls vermehrt Kalorien eliminiert und die Harnmenge erhöht sich. Die Wirkung ist somit insulinunabhängig, was das Hypoglykämie-Risiko deutlich verringert. Allerdings wurden indirekte metabolische Wirkungen im Sinne von erhöhter muskulärer Insulinsensitivität durch verminderte Glucotoxizität beobachtet (2).

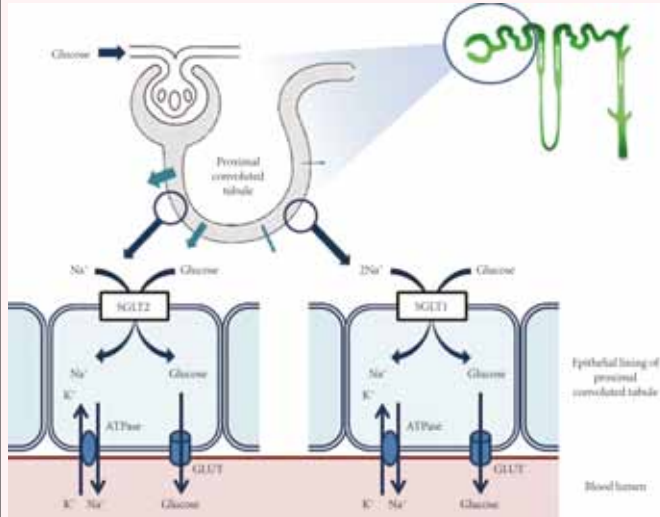
Durch die Hemmung von SGLT-2 wird die maximale Transportrate (T_m) reduziert, sodass eine Glucosurie bereits bei niedrigeren Glucosekonzentrationen erfolgt.

Die entwickelten SGLT-2-Inhibitoren sind Derivate von Phlorizin, einem O-Glucosid, welches man erstmals 1835 aus der Apfelbaumrinde isolierte. Die glukosuretische Wirkung wurde 1886 von Josef Mering beschrieben. Durch die unselektive Hemmung von SGLT-Proteinen durch diese Muttersubstanz wurde jedoch nicht nur eine erhöhte Glucoseausscheidung renal sondern auch mit den Faeces beobachtet, was zu Diarrhoen führen kann. Ebenso wird die Substanz nach oraler Einnahme nur geringfügig resorbiert. Aufgrund dieser unvorteilhaften Eigenschaft wurde die Substanz zu den SGLT-2-selektiven Inhibitoren, den Gliflozinen, weiterentwickelt. Diese sind C-Glucoside und weisen eine deutlich höhere orale Bioverfügbarkeit auf (3).

Die verfügbaren Substanzen haben ähnliche pharmakokinetische Eigenschaften mit einer schnellen Resorption nach oraler Einnahme und einer langen Halbwertszeit wodurch eine einmal tägliche Gabe möglich ist. Ebenso ist die Metabolisierung primär hepatisch via Glucuronidierung mit geringem Interaktionspotential. In vergleichenden Studien mit einer Dauer von bis zu 2 Jahren konnte eine ähnliche blutzuckersenkende Wirkung wie unter Metformin oder Sulfonylharnstoffen gezeigt werden (2).

ABB. 1 Glucoseresorption im proximalen Tubulus

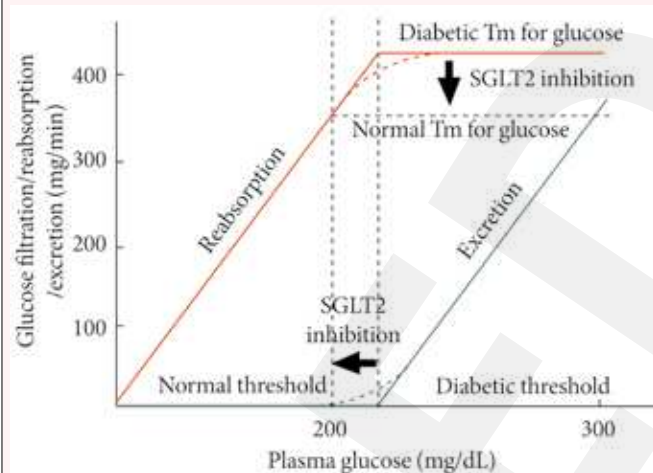
Normalerweise wird die gesamte filtrierte Glucose rückresorbiert. Im frühen proximalen Tubulus wird die Hauptlast der Glucose durch Symport von Na⁺/Glucose via SGLT-2 rückresorbiert, die restliche gelangt via Symport von 2 Na⁺/Glucose via SGLT-1 im distaleren proximalen Tubulus in die Epithelzellen. Die treibende Kraft stellt hierbei der Na⁺-Gradient dar, welcher durch die Na⁺/K⁺-ATPase aufgebaut wird. Von der Epithelzelle ins Blut erfolgt der Transport via GLUT (Glucose-Transporter).



Adaptiert nach Jung et al., A Novel Therapeutic Agent for Type 2 Diabetes Mellitus: SGLT2 Inhibitor. Diabetes Metab J 2014;38:261-273.

ABB. 2 Reduktion der maximalen Glucose-Transportrate (T_m) durch Hemmung von SGLT-2

Eine Glucosurie erfolgt somit bereits bei niedrigeren Glucosekonzentrationen



Adaptiert nach Jung et al., A Novel Therapeutic Agent for Type 2 Diabetes Mellitus: SGLT2 Inhibitor. Diabetes Metab J 2014;38:261-273.

Als erste Substanz der Gruppe wurde Dapagliflozin in der EU 2012 zugelassen. In der Schweiz sind Canagliflozin (Invokana®), Dapagliflozin (Forxiga®) und Empagliflozin (Jardiance®) erhältlich. Weltweit sind auch Ipragliflozin (Suglat®, Erstzulassung 2014 in Japan) und Tofogliflozin (Apleway®, Deberza®, Erstzulassung 2014 in Japan) auf dem Markt. Mehrere Substanzen befinden sich noch in der Zulassungsphase.

Wirkungen

Die Hauptwirkung besteht in der Senkung der Plasmaglukose durch die gehemmte renale Rückresorption und somit vermehrte Glucoseausscheidung im Urin. Es konnte auch ein Gewichtsverlust beobachtet werden. Initial mag dieser durch den diuretischen Effekt

bedingt sein, langfristig lässt sich jedoch ein Verlust von Fettgewebe durch den Kalorienverlust in Form der nicht rückresorbierten Glucose im Urin feststellen (1). Wahrscheinlich erhöht sich kompensatorisch die Gluconeogenese durch erhöhte Glucagon-Produktion sowie die Glucose-Einnahme. Insgesamt resultiert dennoch ein Gewichtsverlust. Es wurde ebenfalls postuliert, dass diese kompensatorischen Mechanismen hilfreich zur Verhinderung von Hypoglykämien sein könnten (2). Zusätzlich konnte durch die leicht diuretische Wirkung ein antihypertensiver Effekt festgestellt werden (bis zu -5mmHg für Dapagliflozin) (1). Der Gewichtsverlust sowie der antihypertensive Effekt lassen einen positiven Effekt auf weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren über die Blutzuckereinstellung hinaus vermuten. Zur Wirkung auf das kardiovaskuläre Outcome liegen allerdings noch keine Daten vor (2). Eine protektive Wirkung auf die Nierenfunktion durch Reduktion der glomerulären Hyperfiltration, welche beim Diabetiker auftritt, wurde ebenfalls postuliert (2).

Nebenwirkungen

Im Allgemeinen sind die SGLT-2-Inhibitoren relativ nebenwirkungsarm und die beschriebenen Nebenwirkungen hängen mit dem therapeutischen Wirkmechanismus zusammen. Da SGLT-2-Inhibitoren nicht in den Insulin-Haushalt eingreifen, ist grundsätzlich nicht mit Hypoglykämien zu rechnen. Die häufigsten Nebenwirkungen entstehen durch die herbeigeführte Glucosurie. Diese begünstigt bakterielle Infektionen im Urogenitaltrakt. Diese sind in der Regel jedoch milde und gut behandelbar, sodass ein Absetzen der SGLT-2-Inhibitoren meist nicht nötig scheint. (1). Durch den leicht diuretischen Effekt sind auch dosisabhängig orthostatische Hypotension, Elektrolytstörungen und Verschlechterung der Nierenfunktion als unerwünschte Arzneimittelwirkungen beschrieben. Auch diese waren milde und liessen das Fortführen des SGLT-2-Inhibitors zu (1). Es konnte auch ein geringgradiger Anstieg des LDL um 4% festgestellt werden, mit einem Anstieg des HDL in ähnlichem Masse (3). Der Mechanismus ist hierbei nicht bekannt, Hämokonzentration oder Cholesteroll-Transfer von Triglyceriden zu Apolipoprotein B100 wurden postuliert (1). Ebenso wurde für Dapagliflozin in klinischen Studien ein erhöhtes Auftreten von Mamma- und Blasenkarzinomen festgestellt. Allerdings hatte die Mehrheit der Patienten mit Blasenkarzinom zu Studienbeginn bereits eine Hämaturie, sodass die Erkrankung möglicherweise vorbestehend war (1).

Anwendung und Anwendungseinschränkungen

Bisherige Studien wurden bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 als alleinige Therapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika oder Insulin untersucht. Daher besteht die Zulassung auch für diese Indikation. Auch für die Behandlung des Typ 1 Diabetes mellitus wären SGLT-2-Inhibitoren denkbar, mit dieser Indikation liegen jedoch nur limitierte Daten vor. (2).

Obwohl das Hypoglykämie-Risiko der SGLT-2-Inhibitoren als gering einzustufen ist, wird das Risiko bei gleichzeitiger Anwendung mit Substanzen welche die Insulinausschüttung beeinflussen erhöht. Aus diesem Grunde sollte bei Therapiebeginn mit SGLT-2-Inhibitoren die Dosis einer bestehenden diabetischen Komedikation reduziert werden (1). Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Senkung des HbA_{1c} nicht signifikant besser als unter Placebo. Es wird postuliert, dass in diesem Falle die Aktivität des SGLT-2 bereits ein-

geschränkt ist und eine Hemmung somit keinen zusätzlichen Nutzen bringt. Ebenso traten häufiger Hypovolämie und Hyperkaliämie auf. So ist für Invokana® (Canagliflozin) eine maximale Tagesdosis von 100 mg bei GFR 45 bis 60 ml/min empfohlen, bei GFR < 45 ml/min sollte die Substanz nicht angewendet werden. Für Forxiga® (Dapagliflozin) wird die Gabe bei GFR < 60 ml/min und für Jardiance® (Empagliflozin) bei GFR < 45 ml/min nicht empfohlen.

Bei älteren Patienten ist das Risiko einer eingeschränkten Nierenfunktion oder orthostatischen Dysfunktion erhöht, so dass hier besondere Vorsicht angezeigt ist. (2).

Dr. med. Lisa Brown, Assistenzärztin

Prof. Dr. med. Gerd A. Kullak-Ublick, Klinikdirektor

Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
lisa.brown@usz.ch

Interessenskonflikt: Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

www.pharmawiki.ch

<http://flexikon.doccheck.com>

1. Jung et al., A Novel Therapeutic Agent for Type 2 Diabetes Mellitus: SGLT2 Inhibitor. *Diabetes Metab J* 2014;38:261-273
2. A.J.Scheen SGLT2 inhibition: efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(12):1879-904. doi: 10.1517/14740338.2015.1100167. Epub 2015 Oct 29.
3. Kaushal et al. Canagliflozin: A Novel SGLT2 Inhibitor for Type 2 Diabetes Mellitus. *North American Journal of Medical Sciences* | March 2014 | Volume 6 | Issue 3.

Take-Home Message

- ◆ SGLT-2-Inhibitoren sind eine Alternative zu oralen Antidiabetika mit günstigem Nebenwirkungsprofil insbesondere bezüglich Hypoglykämierisiko
- ◆ Die häufigste unerwünschte Wirkung stellen leichtgradige urogenitale Infekte dar
- ◆ Zusätzliche Vorteile können Gewichtsverlust und geringgradige Blutdrucksenkung sein
- ◆ Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist eine geringere Wirksamkeit und ein höheres Nebenwirkungspotenzial gegeben

Message à retenir

- ◆ Les inhibiteurs de la SGLT-2 sont une alternative aux agents hypoglycémisants oraux avec un profil d'effets secondaires favorable, notamment en ce qui concerne le risque d'hypoglycémie
- ◆ L'effet indésirable le plus commun représente les infections urogénitales douces
- ◆ Des avantages supplémentaires peuvent être la perte de poids et la faible réduction de la pression artérielle
- ◆ Lorsque la fonction rénale est réduite une efficacité réduite et un potentiel plus élevé d'effets secondaires se produisent